VERSUCHE MIT BENZYL- UND BENZALCHLORID.

INAUGURAL-DISSERTATION

VERFASST UND DER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

KGL. BAYER. JULIUS-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT WÜRZBURG

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

VORGELEGT VON

HANS SCHÜTTE

AUS

WÜRZBURG.

ACAD. LUGD. BAT. BIBL.

WÜRZBURG
BUCHDRUCKEREI FRANZ STAUDENRAUS
1915.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg.

Referent: **Herr Prof. Dr. K. B. Lehmann.**

Meinen lieben Eltern!

Einleitung.

Über die Giftigkeit des Benzylchlorids und des Benzalchlorids liegen bereits orientierende Versuche an Tieren vor, die im Jahre 1912 von Herrn Wolf im Hygienischen Institut zu Würzburg ausgeführt wurden. Bei diesen Versuchen hat sich gezeigt, dass kleinere und kleinste Dosen von Benzylchlorid 0,16 bis 0,48 mg nur geringere Reizungen der Schleimhäute bewirken, während bei steigenden Dosen heftige Entzündungen der Conjunctiva und der Schleimhäute der Luftwege hervorgerufen wurden.

Dosen von 3,3 mg hatten nach 8—10 St. den Exitus zur Folge; bei Dosen von 7,0—17,7 mg trat der Tod kurz nach Beendigung des Versuches ein. Einige Versuche mit Benzalchlorid haben eine etwas geringere Giftigkeit ergeben; dagegen waren geringe cerebrale Wirkungen beobachtet worden. Wiederholt eingeatmet wirken selbst geringere Dosen von 0,48 mg sehr schädlich.

Die auffallende Giftigkeit dieser Körper, die technisch so wichtig sind, liess es sehr erwünscht erscheinen, die lediglich zur Orientierung ausreichenden Tierversuche durch weitere eingehende Untersuchungen zu vervollkommnen. Herr Prof. Dr. K. B. Lehmann

hatte die Güte, mir die weiteren eingehenden Versuche und Untersuchungen über die toxikologischen Wirkungen des Benzal- und Benzylchlorids als Aufgabe zu stellen. Die Resultate sind in nachfolgender Arbeit wiedergegeben. Bevor ich auf die Versuche selbst eingehe, will ich zunächst einige kurze Bemerkungen über die physikalischen-chemischen Eigenschaften der Präparate vorausschicken.

a) Benzylchlorid. $C_6H_5.CH_2Cl$

das Benzylchlorid, technisch dargestellt durch Einwirkung von Chlor auf siedendes Tuluol, bildet eine bei ca. 70° siedende Flüssigkeit, von etwas kampferartigem, jedoch schärferem zu Tränen reizenden Geruch. Infolge seiner Fähigkeit, sein Chlor leicht abzugeben und gegen andere Atomgruben auszutauschen, wird dieser Körper zur Darstellung zahlreicher Abkömmlinge des Benzylalkohols, insbesondere der benzlierten Methylviolette verwendet.

b) Benzalchlorid. $C_6H_5.CHCl_2$

wird analog dem Benzylchlorid durch weitergehende Chlorierung des Tuluols dargestellt. Es ist schwer, das Benzylchlorid völlig rein zu gewinnen. In reinem Zustande bildet dasselbe eine farblose Flüssigkeit vom Siedepunkt 206°. Das für die Versuche verwendete Präparat stellte ein Gemenge von ca. 70% Benzalchlorid, 5% Benzylchlorid und 25% Benzyltrichlorid dar. Technisch wird es verwendet zur Darstellung von Bittermandelöl, Benzoesäure und Zimmtsäure.

Methodik.

Über die Methodik der Versuche will ich nur kurz bemerken, dass ich mich streng an die von Herrn Prof. Dr. Lehmann schon seit langen Jahren geübte Art gehalten habe, weshalb sich ein näheres Eingehen darauf erübrigt.

Versuche mit Benzylchlorid.

I. Versuch. (19. XI. 12.)

Dauer $^1/_2$ Stunde.
Gehalt 0,8 mg pro Liter Luft.
Versuchstiere: Katze Nr. 15 wiegt 1500 gr.
Nr. 16 „ 2000 gr.

Bei Beginn sitzen die Tiere ruhig im Kasten, blinzeln etwas, schreien; nach 10 Min.: es stellt sich geringer Speichelfluss und tränen ein; geringe Fluchtversuche. Nach einer $^1/_2$ Stunde wird der Versuch abgebrochen. Die Tiere werden an die frische Luft gebracht und erholen sich scheinbar ganz gut.

Beide Tiere waren im Versuch vom 14. XI. schon verwendet worden.

Die Tiere liegen an den nächsten Tagen ruhig im Käfig, suchen jedoch die dunkelsten Ecken darinnen auf, nehmen wenig Nahrung zu sich. Man hört Bronchialatmen; eitriger Schleim fliesst aus der Nase ab. Die Tiere sterben dann plötzlich am 9. XII. d. h. nach 3 Wochen. Die Sektion des Respirationsapparates ergiebt:

Bei Nr. 15. Epiglottis mässig injiziert, etwas ödematös. Glottis frei. Larinx mit dickem eitrigem Schleim angefüllt. Trachea: mässig gerötet, mit dünnem Schleim belag. Lunge: In den Unterlappen kleine confluierende Herdchen. Lunge sonst frei.

Bei Nr. 16. Epiglottis normal und Glottisfrei. Trachea gerötet, mit etwas eitrigem Schleim. Im linkem Unterlappen kleine pneumonische Herde.

Diagnose bei Beiden: confluierende Bronchiopneumonie, eitrige Bronchitis und Tracheitis.

II. Versuch. (4. XI. 12.)

Dauer des Versuches: $7\,^1/_2$ Std.
Gehalt: 1,1 mg pro Liter Luft.
Versuchstiere: Katze Nr. 12, 2550 gr.
Nr. 13, 2500 gr.
Kaninchen Nr. 9, 1700 gr.

Katzen: Bei Beginn niessen, Speichelfluss nicht besonders stark; geringe Fluchtversuche dann Ruhe.

Nach 1 Stunde: Die Tiere liegen vollständig teilnahmslos im Kasten; reagieren auf Klopfen an die Glaswand.

Während der übrigen Dauer des Versuches bleibt dieser Befund derselbe. Auch die Atmung bleibt ruhig und regelmässig.

Nach $7\,^1/_2$ Std. werden die Tiere dem Kasten entnommen. Sie sind vollständig teilnahmslos. An der frischen Luft ändert sich ihr Zustand nicht im mindesten.

An den beiden nächsten Tagen liegen die Katzen ganz ruhig im Kasten, fressen nichts. Augen sind stark entzündet. Trübungen der Hornhaut. Niessen, Husten; eitriger Schleim fliesst aus der Nase ab.

2 Tage nach dem Versuch liegen die Tiere verendet im Stall. Bei der Sektion finden wir bei Nr. 12: Epiglottis hyperämisch und Ödematös. Glottisödem sehr stark. Es ist das stärkste Glottisödem, das wir unter allen bisher d. h. während der Versuche an den Versuchstieren gefunden haben.

Trachea injiziert: obere Hälfte ist mit dünnem, die untere Hälfte bis in die grossen Bronchien hinein mit zähem eitrigem Schleim angefüllt.

Lunge: nicht kollabiert; in den keineren Bronchien Eiterpfröpfe. Ödem und sehr starkes Emphysem.

Herz: linkes Ventrikel dilatiert.

Bei Nr. 13 zeigt sich während des Versuches dasselbe Bild wie bei Nr. 12. Als Sektionsbefund bietet sich folgendes:

Epiglottis hyperämisch, ödematös. Glottisödem nicht so stark wie bei Katze 12.

Trachea stark injiziert mit dickflüssigem, eitrigem Schleimbelag.

Lunge kollabiert. Kein Ödem.

Das Kaninchen macht am Anfang des Versuches einige schwache Fluchtversuche. Dann legt es sich in eine Ecke des Apparates und bleibt dort $7\frac{1}{2}$ Std. vollständig ruhig liegen.

In seinen Stall verbracht legt es sich ebenfalls in eine Ecke, nimmt keine Nahrung zu sich. 1 Tag nach dem Versuch liegt es verendet im Stall.

Sektionsbefund ergibt nichts Neues: Glottisödem, Tracheitis, Lungenödem und Emphysem. Unterlappen pneumonie, Bronchitis, Bronchiolitis purulenta.

III. Versuch. (25. X. 12).

Dauer des Versuches: 6 Stunden.
Gehalt: 1,5 mg pro Liter Luft.
Versuchstiere: Katze Nr 2, 3590 gr
Kaninchen Nr. 1, 2660 gr.

Während des Versuches kann man an der Katze folgende Beobachtungen machen:

Bei Beginn Niessen und starker Speichelfluss, dann geringe Fluchtversuche, grosse Unruhe, Tränenfluss, Schreien. In der nächsten Stunde wechseln Ruhe und heftige Fluchtversuche mit einander ab. Nach 2 Stunden wird der Gang des Tieres unsicher, seine Bewegungen werden ataktisch. Nach einer weiteren Stunde stellt sich ein starker Tremor am ganzen Körper des Tieres ein, der mit kurzer Unterbrechung bis zu Ende des Versuches anhält. Es bleibt vollkommen ruhig, liegt wie in Narkose im Apparat. Die Atmung bleibt ruhig und gleichmässig. Als das Tier nach 6 Stunden dem Versuchsraum entnommen wird und in den Käfig zurückgebracht ist, beginnt es sofort zu fressen.

Am Tage nach dem Versuche ergibt sich folgender Befund: Die Conjunctiven sind stark gerötet, die Cornea ist in ihrer ganzen Ausdehnung getrübt. Anzeichen dafür, dass die Lungen bei dem Versuche in irgend einer Weise gelitten hätten, sind nicht vorhanden.

Die Entzündungserscheinungen an beiden Augen gehen rasch zurück. Drei Tage nach dem Versuche ist die Conjunctivitis kaum noch zu konstatieren, die Trübung der Cornea ist vollständig verschwunden.

Es hat sich aber in dieser Zeit eine eitrige Bronchitis entwickelt. Die Katze hustet, niesst. Aus der Nase fliesst eitriger Schleim ab.

Auch diese Krankheitssymptome klingen ziemlich rasch ab. Nach 14 Tagen ist die Katze wieder gesundet. Keine Conjunctivitis, keine Trübung der Cornea mehr. Keine Anzeichen für irgend eine Erkrankung des Respirationsapparates.

Das Tier findet bei anderweitigen Versuchen Verwendung.

Das Kaninchen sitzt zunächst ruhig im Kasten, nach einiger Zeit beginnt es zu niessen, hat Speichel- und Tränenfluss.

Das Kaninchen äussert keine Unruhe, bleibt während des ganzen Versuches still in einer Ecke des Kastens sitzen. Die Atmung ist am Anfang etwas beschleunigt und oberflächlich, wird aber nach 15 Min. gleichmässig und tief. Irgendwelche Folgen sind an diesem Tier nicht zu konstatieren. Als es

aus dem Versuchsraum genommen wird, ist es wohl etwas teilnahmslos, wird aber in der frischen Luft rasch wieder munter. In seinem Käfig hüpft es herum, nimmt Nahrung zu sich. Es macht den Eindruck eines gesunden Tieres. Am 29. X. wird es bei einem weiteren Versuche benutzt.

IV. Versuch. (5. XI. 12.)

Dauer des Versuches: 8 Std.

Gehalt: 1,9 mg pro Liter Luft.

Versuchstier: Hund Nr. 14, 4860 gr.

Bei Beginn des Versuches ist der Hund sehr unruhig, läuft im Käfig hin und her, setzt sich, springt auf, bellt. Gleichzeitig treten die schon öfters erwähnten Reizerscheinungen von Seiten der Schleimhäute auf. Starker Tränenfluss. Die Tränen sind mit Blut untermischt. Starker Speichelfluss aus dem Maul, starke Schleimabsonderung aus der Nase.

Nach einer halben Stunde lassen die Reizerscheinungen — Unruhe, Tränen und Speichelfluss — nach. Das Tier kauert sich in eine Ecke des Apparats. Tränen und Speichelfluss und die Schleimabsonderung stehen nicht vollständig. Dieser Zustand hält bis zum Ende des Versuches an. Kurz vor Beendigung desselben befällt ein heftiger und konstant bleibender Tremor das ganze Tier.

Nach 8 Stunden wird das Tier dem Käfig entnommen, der Tremor erlischt allmählich, die Teilnahmslosigkeit verschwindet nicht. An der frischen Luft

erholt sich das Tier nicht im geringsten und geht in derselben Nacht noch ein.

Die Sektion ergibt folgenden Befund:

Starke beiderseitige Corneatrübungen, die sich jedoch nur im Gebiet der Liedspalte entwickelt hatten. — In keinem der bereits gemachten und der weiterhin zu beschreibenden Versuchen wurden eine so starke Hornhauttrübung beobachtet — Ferner wurde Epiglottis und Glottisödem beobachtet. Dann Tracheitis. In der Trachea dicker mit Eiter gemischter Schleim.

Im rechten wie im linken Unterlappen der Lungen finden sich bronchiopneumonische Herde. Dazu noch eitrige Bronchitis und Bronchiolitis.

V. Versuch. (14. XI. 12.)

Dauer $^1/_2$ Stunde.

Gehalt: 2,0 mg pro Liter Luft.

Versuchstiere: Katze Nr. 15, 1600 gr. } junge
Nr. 16, 2250 gr. } Tiere.

In den Versuchsraum gebracht machten sich die Reizerscheinungen an Augen, Maul und Nase bemerkbar. Reichlich Tränen, Speichel und Schleimsekretion. Das Versuchstier 15 verhält sich ruhig, legt sich hin und bleibt während der Versuchsdauer in dieser Lage.

Nr. 16 ist wild, schreit, läuft im Kasten herum, springt an den Wänden empor.

Als nach Beendigung des Versuches — nach $^1/_2$ Std. — die Tiere in die frische Luft gebracht werden, putzen sie sich und erholen sich überraschend schnell.

Auch in ihrem Käfig sind sie munter, sie spielen und fressen. Am nächsten Tage merkt man den Tieren in keiner Weise an, dass sie zu einem Versuch gebraucht worden waren.

VI. Versuch. (26. X. 12.)

Dauer des Versuches: 2 Std.
Gehalt: 3,9 mg pro Liter Luft.
Versuchstiere: Katze Nr. 3, 2300 gr.
Kaninchen Nr. 4, 2200 gr.

Es zeigen sich wieder die altbekannten Reizerscheinungen; jedoch macht die Katze keine Fluchtversuche, verhält sich vollkommen ruhig, ebenso ist ihre Atmung durchweg ruhig und gleichmässig.

Am Tage nach dem Versuch hat das Tier eine leichte Conjunctivitis. Sonst kein besonderer Befund. 2 Tage danach erweckt die Katze den Eindruck eines gesunden Tieres. 5 Tage später wird sie zu einem neuen Versuch verwendet (31. X. 12.)

Bei Kaninchen lässt sich nichts Besonderes wahrnehmen. Am Anfang für kurze Zeit Speichelfluss, einige geringe Fluchtversuche, dann den ganzen Versuch hindurch Ruhe.

An den nächsten Tagen keine Anzeichen von Nachwirkungen.

VII. Versuch. (31. X. 12.)

Dauer $2^1/_2$ Stunden.
Gehalt: 5,3 mg pro Liter Luft.
Versuchstier: Katze Nr. 7, 2030 gr.

Bei Beginn hat man wieder die bekannten Erscheinungen von Seiten der Schleimhäute.

Nach einer halben Stunde stellen sich Gleichgewichtsstörungen ein. Beim Gehen wankt die Katze hin und her; sie kann sich nicht für längere Zeit aufrecht halten und fällt nach einigen mühsamen Schritten zusammen. Plötzlich springt das Tier auf, schreit, schlägt mit den Pfoten gegen die Wand des Versuchsraumes. Ebenso plötzlich ändert sich sein Verhalten. Es wird ruhig und legt sich still in Ecke. Diese kurzen Exitationsstadien mit darauffolgender Ruhe wiederholen sich in der nächsten halben Stunde des öfteren. Dann bleibt die Katze ruhig im Kasten liegen bis sie nach 2 Stunden in die Höhe fährt und sich mit den Krallen an dem im Kasten befindlichen Schutzgitter festhackt. In dieser halb sitzenden und halb hängenden Stellung bleibt die Katze bis zum Schluss des Versuches. Sie muss gewaltsam aus dieser Lage befreit werden.

Das Tier befindet sich in einer tiefen Narkose. Es kann sich nicht aufrecht halten. Die Pupillen sind weit, reagieren schlecht. Die Atmung ist recht unregelmässig und ganz oberflächlich.

Die Katze wird an die frische Luft gebracht; künstliche Atmung wird versucht. Eine Erholung tritt nicht bei ihr ein. In der Nacht geht sie ein.

Als Sektionsbefund ergiebt sich:

Epiglottis injiziert und stark ödematös. Glottisödem. Trachea ebenfalls injiziert mit dünnem Schleimbelag.

Die Unterlappen beider Lungen befinden sich im Stadium einer beginnenden Pneumonie.

Die Schleimhaut der Bronchien und ihrer Verzweigungen, bis in die Bronchiolen hinein kräftig injiziert.

VIII. Versuch. (30. X. 12.)

Dauer des Versuches: 2 Std.

Gehalt: 6,6 mg pro Liter Luft.

Versuchstiere: Katze Nr. 6, 3400 gr.

Kaninchen Nr. 4, 2200 gr.

Zu beginn haben wir wieder Niessen, blinzeln, tränen, Speichelfluss. Dann abwechselnd Ruhe und Fluchtversuche. Die Atmung schwach und ungleich. Gegen Ende des Versuches liegt das Tier in leichter Narkose im Käfig. Als die Katze nach dem Versuche an die frische Luft gebracht wird, erholt sie sich sehr langsam. Am nächsten Tage (31. X.) zeigt sich auf beiden Augen ausgedehnte Trübungen der Cornea in dem Lidspaltengebiet. Bronchialatmen. Aus der Nase und aus dem Maul fliesst eitriger Schleim ab.

Sie stirbt am 1. Oktober.

Als Sektionsbefund hat man: Bronchiopneumonie der Unterlappen, eitrige Bronchitis und Bronchiolitis. Trachëitis.

Das Kaninchen legt sich zu Beginn in eine Ecke und bleibt bis zum Schluss des Versuches ruhig in in seiner Ecke liegen. Vorübergehend zeigen sich einige Schleimhautreizerscheinungen. Die Atmung

sinkt von 58 auf 42. An den nächsten Tagen erweckt das Tier durchaus nicht den Eindruck von Kranksein; stirbt jedoch plötzlich am 9. Tage nach dem Versuch.

Die Sektion ergab: Epiglottis injiziert, ödematös. Im Kehlkopf ein dicker eiteriger Pfropf. Trachëitis, Bronchiopneumonische Herde der Lunge, in ihren Unterlappen. Pleuritis fibrinosa, Pericarditis purulent.

Die Mikroskopische Eiteruntersuchung:

Diplococcen, zerfallene Leukocyten.

IX. Versuch (31. X. 12.)

Dauer des Versuches: 2 Stunden.

Gehalt: 7,6 mg pro Liter Luft.

Versuchstiere: Katze Nr. 3, 2260 gr.

Kaninchen Nr. 6, 1950 gr.

Die Erscheinungen sind die gleichen, wie bisher. Die Atmung gleichmässig. Das Tier liegt wie in einer leichten Narkose im Käfig, und schwankt hin und her. Die Erscheinungen von Seiten der Schleimhaut nehmen zu, eine leichte Trübung der beiden Corneae. Nach dem Versuch erholt sich das Tier nicht mehr und stirbt während der Nacht. Als Todesursache findet man:

Kehlkopf: Epiglottis injiziert, ödematös.

Trachea: stark injiziert, mit dickem, derbem, eitrigem Schleim ausgestopft. Von der Bifurcatio ab, die Bronchien mit dünnem blasigen Schleim gefüllt.

Lunge: sehr schlecht kollabiert; in den Bronchiolen dünner Schleim.

Mikroskop. Untersuchung des Trachealschleimes ergab: Diplococcen, zerfallene Leukocyten, Schleim.

Der Tod ist wahrscheinlich infolge von Erstickung eingetreten, da die Trachea dick mit Schleim angefüllt war. —

Das Kaninchen legt sich sofort in eine Ecke und bleibt bis zur Beendigung ruhig da liegen. An seinem Befinden zeigt sich in den nächsten 7 Tagen keine Veränderung. Verhält sich in seinem Käfig sehr ruhig. Am 8. Tage stirbt es.

Sektionsbefund: Epiglottis und Glottis ödem.

Trachea maximal injiziert (violettschwarze Farbe).

In der Lunge einzelne Bronchiopneumonische Herde. Bronchitis.

X. Versuch. (29. X 12.)

Dauer des Versuches: $2^1/_4$ Std.

Gehalt: 9,6 mg pro Liter Luft.

Versuchstiere: Katze Nr. 5, 3820 gr.

Kaninchen Nr. 1, 2570 gr.

Auch bei diesen Versuchen mit stärkeren Dosen des Giftes ergibt sich zu Beginn nichts Neues. Niessen, Husten, Salivation; Tränen mit Blut untermischt. Die Fluchtversuche sind sehr heftig. Die sichtbaren Schleimhäute werden stark rot. Nach einer Stunde liegt die Katze ruhig im Versuchsraum. Atmung durch den ganzen Versuch hindurch gleichmässig (20). Nach $1^1/_2$ Stunden unsichere Bewegungen in den vorderen Extremitäten; meist liegt das Tier schlafend

(leichte Narkose?) im Kasten. Nach $1^3/_4$ Stunden springt die Katze plötzlich auf, hackt und beisst auf das Kaninchen ein, springt eine kurze Zeit noch im Glaskasten herum, um dann schliesslich in einer Art Dämmerschlaf liegen zu bleiben. Nach Beendigung des Versuches tritt keine Erholung ein. Das Tier stirbt noch in derselben Nacht. Als Sektionsbefund ergibt sich:

Kehlkopf: Epiglottis frei; kein Ödem.

Trachea injiziert, mit Schleimbelag von glasiger Farbe; dazu grünlich weisse Massen, die aspiriert wurden, da sich im Ösoptagus dieselbe Masse befindet.

Lungen: gut kollabiert, wenig lufthaltig, fühlen sich derb an; kein Ödem und Ephysem.

Der Mittellappen ist etwas ödematös, blutreich, lässt zahlreiche Bronchiopneumonische Herde erkennen.

In den Bronchien und den Verzweigungen dickes eitriges Sekret. Die Schleimhaut injiziert.

Es lässt sich wohl denken, dass der beschriebene Lungenbefund mit dem somnolenten Zustand des Tieres den Tod herbeigeführt haben kann.

Das Kaninchen zeigt ähnliche Erscheinungen während des Versuches wie die Katze; zu Beginn schwache Fluchtversuche, dann Ruhe. Atmung 36. Dann während des weiteren Verlaufes wechseln Ruhe und Fluchtversuche des öfteren. Auf den Angriff der Katze reagiert das Kaninchen nicht. Das Tier, in seinen Stall gebracht, verhält sich sehr ruhig, geht

nach 10 Tagen ein. Man findet Glottis ödem, Tracheitis, Bronchiopneumonie.

XI. Versuch. (28. X. 12.)

Dauer des Versuches: 6 Std. 40 Min.
Gehalt pro Liter Luft 11,5 mg.
Versuchstiere: Katze Nr. 4, 1970 gr.
Kaninchen Nr. 5, 2110 gr.

Nach den zu Beginn auftretenden Reizerscheinungen, stellen sich schon nach einer $^1/_2$ Std. Gleichgewichtsstörungen ein; das Tier ist sehr unruhig, springt in die Höhe, legt sich nieder, rennt dann wieder im Kasten herum. Nach 1 Stunde sind die Gleichgewichtsstörungen so stark, dass sich das Tier nicht mehr aufrecht halten kann und hinfällt. Die Katze bleibt in dieser Stellung bis zum Schluss; reagiert auf nichts mehr. Die Atmung nimmt immer mehr ab, so dass man am Ende des Versuches nur 2 müsame Atemzüge pro Min. erfolgen. Kurz vor Schluss des Versuchen bekommt das Tier Krämpfe im Gesicht und den hinteren Extremitäten. Nachdem das Tier mit schweren Atembeschwerden zu kämpfen hatte, stirbt es während des Versuches. Es ergibt als Sektionsbefund:

Trachea gering hyperämisch; keine Schleimhautverätzung, kein Schleimbelag.

Lungen stark ödematös. Rechts leichtes Emphysem, blutreich, kleine Blutergüsse.

Bronchien. In den grossen und mittleren Bronchien etwas mit Blut gemischtes schleimiges Sekret. Augen: Hornhauttrübungen.

Das Kaninchen verhält sich während des ganzen Versuches sehr ruhig. Die Atmung sinkt von 63 auf 43, wird immer langsamer, schwerer, das Tier atmet durch den offenen Mund, bekommt dann plötzlich leichte Krämpfe und stirbt während eines Anfalles.

Sektionsbefund: Lungenödem, Trachea schwarzblau injiziert.

XII. Versuch. (15. XI. 12.)

Dauer $^1/_2$ Stunde.
Gehalt: 23,6 mg pro Liter Luft.
Versuchstiere: Katze Nr. 19, 1150 gr.
Katze Nr. 20, 1050 gr.

Während des halbstündigen Versuches zeigen sich zunächst die bekannten Reizerscheinungen; das Verhalten der Tiere ist zunächst ein ruhiges, plötzlich machen sie einige Fluchtversuche, dann verhalten sich die Tiere wieder ruhig, hauptsächlich Nr. 19 liegt wie betäubt im Raum. Nr. 20 erholt sich nach dem Versuch an die frische Luft gebracht, rasch, während Nr. 19 in dem bewustlosen Zustand verbleibt.

Am nächsten Tag macht die Katze Nr. 20 ein recht frischen Eindruck, sie springt in ihrem Käfig herum und spielt. Nr. 19 sitzt ganz ruhig in der dunkelsten Ecke ihres Käfigs. In den nächsten 3 Tagen

erholt sich auch Nr. 19 ganz gut. Sie spielt schon wieder mit der anderen Katze.

Nach 3 Wochen liegen beide Tiere am Morgen ganz unerwartet verendet im Käfig.

Als Ursache ergibt sich ausgedehnte Unterlappen-Pneumonie beider Lungen. Sonst kein besonderer Befund.

Versuche mit Benzalchlorid.

I. Versuch. (15. XI. 12)

Dauer 6 Std.

Gehalt: 1,55 mg pro Liter Luft.

Versuchstiere: Katze Nr. 21, 2250 gr.

„ Nr. 22, 2550 gr.

Bei den Versuchen mit Benzalchlorid sind die Schleimhautreizerscheinungen geringer, wie die bei den Versuchen mit Benzylchlorid.

Katzen: 21, 22: Bei Beginn: niessen, tränen, Unruhe. Zeichen des Unbehagens.

Nach 5 Min.: machen beide Tiere Fluchtversuche.

Nach 15 Min.: sitzen beide Tiere ruhig im Kasten.

Nach 1 Std. Die Katzen sitzen mit fest zugepressten Augen da; klopft man an die Scheibe, so schauen die Tiere auf. Atmung ruhig.

Nach 6 Std. Die Tiere haben während des Versuches öfters ihren Platz gewechselt, aber nicht in Art Fluchtbewegung, sondern in aller Ruhe. An die Luft gebracht verhalten sie sich vollkommen ruhig.

Am nächsten Tag zeigen sich die Begleiterscheinungen einer starken Bronchitis, die sich in den nächsten 2 Tagen steigern, dann aber langsam abklingen. Die Tiere scheinen schon vollständig gesundet zu sein. Da tritt nach 3 Wochen der Exitus ein.

Bei Nr. 21: ergibt sich: Doppelseitige frische Oberlappenpneumonie, links im Unterlappen abheilende Pneumonie.

Bei Nr. 22: starkes Glottisödem, eitrige Bronchitis, Lungenödem; rechts im Oberlappen eine frische Pneumonie.

II. Versuch. (19. XI. 12.)

Dauer 7 Std.

Gehalt: 2,2 mg pro Liter Luft.

Versuchstiere: Katze Nr. 23, 1850 gr.
Nr. 24, 2450 gr.

Bei beiden Katzen zeigen sich zu Beginn die bekannten Reizerscheinungen. Dann sitzen sie während des ganzen Versuches ganz ruhig im Kasten, reagieren auf Klopfen. Die Atmung ist durchwegs ruhig und gleichmässig. Neuerscheinungen während des Versuches treten nicht auf. In den nächsten Tagen tritt Verschlechterung des Befindens ein bei Nr. 24, die auch dann am 27. XI. 12. eingeht. Nr. 23 stirbt bereits am nächsten Tag.

Die Sektion ergibt bei Nr. 23:

Epiglottis und Glottis stark ödematös. Trachea injiziert mit dünnem schleimigen Belag. In den Unter-

lappen bronchiopneumonische Herde, die an einzelnen Stellen confluieren. Der rechte Ventrikel ist dilatiert. Im linken ein grosser, den ganzen Ventrikel ausfüllenden Fibrinpfropf.

Bei Nr. 24 findet man:

Im Larinx eitriger Schleim, Trachea injiziert. An der Biturcatio Anhäufung von dickem, eitrigem Schleim. Ebensolcher Schleim in den Bronchialästen, deren Schleimhaut stark injiziert ist. Der Lungenbefund ist wie bei Nr. 23.

III. Versuch. (14. XI. 12.)

Dauer 2 Std.

Versuchstiere: Katze Nr. 17, 2550 gr.

„ Nr. 18, 2750 gr.

Zu Beginn die alten Erscheinungen; nach 30 Min. grössere Unruhe, nach 1 Std. liegen die Tiere wie in leichter Narkose im Kasten; Klopft man an die Glaswand, schauen die Tiere auf. Atmung bleibt ruhig und gleichmässig. Am nächsten Tag machen die Tiere einen recht schlechten Eindruck. Husten, niessen, Schleim mit Eiter fliesst aus Nase und Maul. Nach 13 bezw. 14 Tagen gehen die Tiere ein. Man findet bei beiden Glottisödem, Epiglottisödem, Bronchitis, und frische Bronchiopneumonie der Unterlappen.

Bei einzelnen Lungen wurden mikroskopische Untersuchungen angestellt. Die Präparate wurden auf folgende Art gewonnen. Die bei der Sektion

entfernten Lungen wurden in Formol gehärtet. Dann werden Gefrierschnitte hergestellt. Zunächst wurde dann ein Übersichts Präparat durch Hämatoxelin-Eosinfärbung gewonnen, ferner wurde durch verschiedene Bakterien Färbemethoden versucht festzustellen, ob und welche Bakterien bei den Pneumonien, eitrigen und nicht eitrigen Bronchitiden im Spiele seien.

Die Untersuchung der Katzenlunge aus dem Versuch II. ergibt.

Die Bronchien sind stark erweitert, und vollständig mit einem Exsudat angefüllt, das hauptsächlich aus Leukocyten und zerfallenen Leukocyten besteht. Die Lunge selbst bietet das Bild einer Pneumonie im Stadium der Anschoppung. Bei der Untersuchung auf Bakterien findet man an einer Stelle zahlreiche Diplococcen (Streptococcus lanceolatus). Das Präparat wurde nach Gramm-Weigert gefärbt.

Ein ganz anderes Bild bietet die Untersuchung der Kaninchenlunge aus Versuch VIII. Die Bronchien und Bronchiolen zeigen dieselbe Veränderung, wie im vorhergehenden Fall. Das Exsudat besteht hier aus weniger Leukocyten, zerfallenen Zellen, etwas Fibrin. Die Lunge ist in den Randpartien etwas gestaut; die nächste Umgebung der kleineren Bronchien ist kleinzellig infiltriert. In den Alveolen finden sich einige abgestossene Lungenepithelien und Blutkörperchen vor. Im Präparat nach Gramm-Färbung sind keine Bakterien zu finden. Dagegen finden sich solche im Präparat mit Löffler-Färbung. (Friedländer).

Schliesslich wurde die Lunge des Kaninchens aus dem Versuch XI. untersucht. Hier ergibt sich folgendes. Die Lunge ist stark emphysematös, besitzt grosse weite Bronchien, ohne besonderen Inhalt; die Blutgefässe fallen besonders auf durch dicke Wandung. Die Kapillaren in den Alveolarsepten sind prall gefüllt.

Schlussfolgerungen:

Fasse ich die Resultate meiner Versuche in einige Sätze zusammen, so ergibt sich:

Dosen von 0,8 mg erzeugen nach ca. 10 Minuten leichte Reizerscheinungen, die nach $^1/_2$ stündiger Einatmung zunächst keine ernste Schädigung erkennen lassen, aber nach 18 bezw. 20 Tagen zum exitus führen. Etwas stärkere Dosen lösen sofort Reizerscheinungen aus, an die sich jedoch die Tiere nach ca. 1 Stunde gewöhnen. Nach $7^1/_2$ Stunden Einatmung ist am nächsten Tag Husten, Niessen, ferner Trübungen der Cornea im Lidspaltengebiet — diese Erscheinung ist nur einige Male — zu beobachten. Nach 2—3 Tagen gehen die Tiere an Lungenödem bezw. an Pneumonie zu Grunde.

Stärkere Dosen von 5 mg an aufwärts verursachen neben der allgemeinen Reizerscheinungen leichte Lähmungserscheinungen, die mit aufsteigender Dosis (11 mg) zur völligen Lähmung der Extremitäten und schliesslich zu Bewusstlosigkeit führen (nach $3^1/_2$ Std.) Der Exitus tritt je nach der Wiederstandsfähigkeit

der Tiere in kürzerer oder längerer Zeit nach dem Versuch ein.

In der Giftigkeit steht das Benzalchlorid dem Benzylchlorid kaum nach. Dosen von 1,55 mg führten schon nach einmaliger 6 stündiger Insalation nach 15 bezw. 21 Tagen den exitus herbei.

Von Kaninchen wird das Benzylchlorid scheinbar etwas besser vertragen als von den Katzen; doch musste auch hier bei $7\frac{1}{2}$ stündiger Atmung von 1,1 mg am nächsten Tag exitus beobachtet werden.

Im Allgemeinen hat sich ergeben, dass meine Versuche mit denen des Herrn Wolf übereinstimmen.

An mir selbst konnte ich während der Versuche folgendes beobachten: Während der ersten Arbeitstage hatte ich ein Brennen Jucken in den Augen zu fühlen; dazu gesellte sich zeitweise heftiges Tränen. Später bekam ich dann noch die Erscheinungen eines Katharrh's, der die ganze Zeit anhielt, in der ich die Versuche ausführte.

Zum Schlusse obliegt mir noch die angenehme Pflicht, Herrn Prof. Dr. K. B. Lehmann für die gütige Überlassung des Themas und ihm, sowie seinem Assistenten Herrn Dr. Gundermann für die Unterstützung bei Ausführung der Arbeit an dieser Stelle meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Lebenslauf.

Ich, Hans Schütte, bayer. Staatsangehörigkeit, bin geboren am 25. April 1888, zu Würzburg, Bayern, als Sohn des Fabrikanten Ernst Schütte in Würzburg und wohne zur Zeit in Würzburg.

Nach Besuch der Volksschule und des Realgymnasiums, erwarb ich mir im Juli 1907 das Reifezeugnis am Realgymnasium Würzburg.

Hierauf diente ich mein Einj. Freiwill. Jahr beim 9. Inf.-Rgt. Während dieser Zeit war ich bei der Philos. Fakultät (Mathemat.) inscribiert. Im Herbst 1908 liess ich mich dann zur med. Fakultät überschreiben, sodass ich an der hiesigen Hochschule 2 Semester Mathematik und 5 Semester Medizin studierte. S. S. 1911 war ich in Kiel; die nächsten 5 Semester war ich wieder in Würzburg.

Die ärztliche Prüfung habe ich an der Universität Würzburg am 15. Dezember 1913 abgelegt. Seit 1. Januar 1914 bin ich als Medizinalpraktikant am path. Institut bei Herrn Prof. Dr. M. B. Schmidt angestellt.

Vorstehende Dissertation habe ich unter Leitung des Herrn Prof. Dr. K. B. Lehmann verfasst.

Würzburg, den 6. März 1914

Hans Schütte.